

EFEITOS COLATERAIS OCULARES DOS ANTIMALÁRICOS.***ANTIMALARIAL OCULAR SIDE EFFECTS.***

Claudine Casnoch **BURKIEWICZ**², Thelma Larocca **SKARE**¹, Cecília Neves V. **KREBS**¹,
Carlos Eduardo P. **CARDOSO**¹, Marília Barreto G. **SILVA**¹, Sergey **LERNER**¹, Carlos Roberto O.
BORGES¹, Carlos Roberto **CARON**¹, Odery **RAMOS JÚNIOR**¹, Bruno **PEROTTA**¹.

Rev. Méd. Paraná/1373

Burkiewicz CC, Skare TL, Krebs CNV, Cardoso CEP, Silva MBG, Lerner S, Borges CRO, Caron CR, Ramos Junior O, Perotta B. Efeitos Colaterais Oculares dos Antimaláricos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):21-24.

RESUMO - Introdução: A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos amplamente utilizados para tratamento das doenças do tecido conjuntivo como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren e osteoartrite mãos. Seus efeitos colaterais mais temidos são os oculares: depósitos corneais e retinopatia. Material e métodos: Foram estudados os prontuários dos pacientes portadores de artrite reumatóide do ambulatório de reumatologia do Hospital Evangélico de Curitiba e usuários de antimaláricos (total de 167) para alterações oculares secundárias ao medicamento. Resultados: Em 5 pacientes existia diagnóstico de maculopatia e em 4 o diagnóstico de ceratopatia por cloroquina, com associação positiva para idade avançada e com tempo de uso. Conclusão: A ceratopatia e maculopatia por antimaláricos ocorreram em pequena proporção de usuários de cloroquina (2,4% e 3% respectivamente), não sendo encontrado este efeito adverso nos usuários de hidroxicloroquina.

DESCRITORES - Antimaláricos, Maculopatia, Ceratopatia.

INTRODUÇÃO

Os antimaláricos são medicamentos amplamente prescritos na reumatologia para tratamento da artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), dermatomiosite, síndrome do anticorpo anti-fosfolípide e, mais recentemente osteoartrite ⁽¹⁾. Os compostos sintéticos mais usados são a cloroquina e a hidroxicloroquina ⁽²⁾.

Esta medicação é bem tolerada, tendo um nível de toxicidade relativamente baixo. Dentre os efeitos colaterais mais temidos estão os oftalmológicos sendo a cloroquina mais tóxica do que a hidroxicloroquina neste contexto ⁽²⁾. Todavia, devido ao menor custo, a cloroquina ainda é amplamente utilizada, principalmente nos países em desenvolvimento como o nosso.

Estas drogas podem causar, nos olhos, diplopia, ceratopatia e retinopatia ⁽³⁾. A mais grave destas formas de envolvimento é a retinopatia por ser irreversível e causar perda importante da acuidade visual. Estas drogas depositam-se no epitélio pigmentado da retina, principalmente ao redor da má-

cula, formando anéis concêntricos de pigmentação e despigmentação, o que é conhecido classicamente como lesão em “olho de boi”. Com a evolução do processo, todo o epitélio se atrofia e o fundo de olho toma um aspecto semelhante ao visto na retinite pigmentosa. Em casos precoces observa-se perda do reflexo foveal e pequenos pontos salpicados pigmentados ao redor da mácula ⁽³⁾.

Como a detecção precoce da retinopatia é mandatória, uma vez que a suspensão do medicamento interrompe a instalação do processo ^(2,3), reumatologistas costumam referir pacientes em uso de antimaláricos para avaliação periódica com o oftalmologista.

O uso de doses mais baixas de antimaláricos tem reduzido a prevalência da maculopatia, reduzindo o aparecimento desta forma de efeito colateral ⁽²⁾.

Este estudo foi feito com o intuito de verificar a prevalência de ceratopatia e maculopatia por antimaláricos em pacientes usuários deste medicamento para tratamento de AR e LES.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários de 167 pacientes acompanhados por 5 anos no ambulatório de reumatologia do HUEC, com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico e usuários de antimaláricos. Coletaram-se dados quanto ao aparecimento de manifestações oculares secundárias ao uso deste medicamento, tempo de uso, idade e sexo dos pacientes. O serviço de reumatologia do HUEC tem como rotina encaminhar o paciente em uso deste medicamento para avaliação oftalmológica a cada 6- 8 meses. As doses máximas usadas não ultrapassam 150 mg de difosfato de cloroquina/dia ou 400 mg de hidroxicloroquina/dia.

Os dados obtidos foram submetidos a estudo por tabelas de frequência e contigência; foram usados os testes de qui-quadrado, Fisher e Mann Whitney conforme indicado. Nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 167 pacientes estudados, 10 usavam hidroxicloroquina e o restante difosfato de cloroquina; 20 eram homens e 142 eram mulheres. Estes pacientes tinham idade entre 22 e 84 anos (média de 51,1± 13,96 anos) e usaram os antimaláricos pelo período de 1 a 189 meses (média de 34,7± 33,3 meses).

Em 5 pacientes (ou 2,99%) existia diagnóstico de maculopatia e em 4 (ou 2,41%) o diagnóstico de ceratopatia por cloroquina.

Nenhum dos pacientes com hidroxicloroquina teve estes efeitos colaterais (todos eram de difosfato de cloroquina). Em nenhum dos casos de maculopatia observou-se perda importante da acuidade visual, sendo o medicamento interrompido assim que as alterações de fundo de olho foram constatadas.

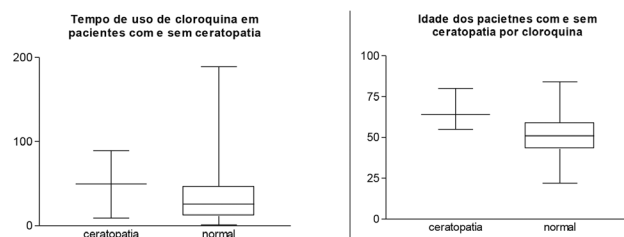
Estudando-se a ocorrência da ceratopatia de acordo com idade, sexo do paciente e tempo de uso de medicamento, observaram-se os dados do Quadro 1.

QUADRO 1- CERATOPATIA POR ANTIMALÁRICOS- REVISÃO DE 167 PACIENTES.

	Com ceratopatia (n=4)	Sem ceratopatia (n=163)	p
Relação homem: mulher	0: 4	20:138	1,0
Idade do pacientes	55 a 80 anos media 65,7 ± 11,1a	22 a 84 anos média :50,8 ±13,7 a	0,03
Tempo de uso	9 a 89 meses média 49,2 ± 33,3m	1 a 189 meses média: 34,5 ±33,02 m	0,305

Estes achados estão representados nos gráficos da figura 1.

FIGURA 1. CERATOPATIA POR CLOROQUINA (N=167).



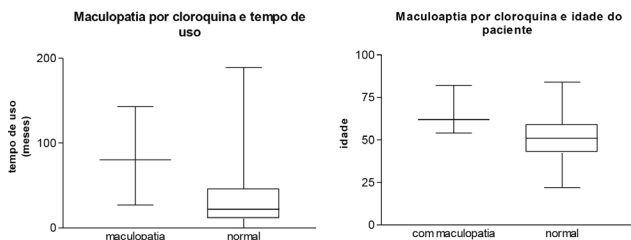
Estudando-se a ocorrência da maculopatia, obtiveram-se os dados resumidos no Quadro 2.

QUADRO 2. MACULOPATIA POR CLOROQUINA EM 167 USUÁRIOS.

	Com maculopatia (n=5)	Sem maculopatia (n=162)	p
Relação homem: mulher	0: 5	20:137	1,0
Idade do pacientes	54-82 anos média 65,4 ±10,9 a.	22-84 50,3 ±13,8 a.	0,019
Tempo de uso	27 a 143 meses média: 82,4 ±47,2 m.	1 a 189 meses média: 32.4 ±31,44 m.	0,009

Estes achados estão representados nos gráficos da figura 2.

FIGURA 2. MACULOPATIA POR ANTIMALÁRICOS (N=167).



DISCUSSÃO

Os antimaláricos têm sido usados no tratamento de várias doenças reumáticas desde 1940, quando, na 2ª Guerra Mundial, soldados aliados que estavam no Pacífico usaram mepacrina para profilaxia de malária e notaram que melhoravam de artrite reumatóide e de lupus (4). Desde então vários estudos têm confirmado a eficácia destes medicamentos nas doenças reumatológicas.

No lupus, eles atuam melhorando as manifestações cutâneas e a fotossensibilidade, além de prevenir surtos de agudização da doença (5). O efeito fotoprotetor é útil, também, no tratamento das lesões cutâneas de dermatomiosite (5). Na artrite reumatóide, ajudam a manter controle da atividade inflamatória (5). Os antimaláricos têm sido efetivos, também, no tratamento de quadros de osteoartrite erosiva de mãos (6) e melhoram os sintomas de secura de mucosas em pacientes com

Síndrome de Sjögren⁽⁵⁾. Atualmente outros benefícios advindos de seu uso vêm sendo descobertos como diminuição nos níveis de colesterol, triglicérides e LDL em pacientes com LES; melhoria do perfil glicêmico em pacientes diabéticos e ação antiagregante plaquetária, a qual é largamente explorada em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide, inclusive em pacientes grávidas^(1,7,8).

Como se vê, a aplicação deste grupo de medicamentos é muito grande. Todavia, estas drogas têm efeitos colaterais. Veja, no Quadro 3, os principais.

QUADRO 3. EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIMALÁRICOS (1).

Gerais	Mal estar e irritabilidade
Gastrointestinais	Náusea, diarreia, anorexia, perda de peso e cólicas, alteração de função hepática
Pele	Prurido, urticária, alopecia, descoloração amarelo ou preto-azulada da pele e unhas,
Sistema nervoso central	Cefaleia, tonturas, insônia, tinnitus e surdez neuro-sensorial
Oftalmológicos	Ceratopatia, retinopatia, paralisia de musculatura extra-ocular
Outros efeitos mais raros: miopia, cardiomiopatia, arritmias, leucopenia e anemia aplástica	

A despeito da extensa relação de efeitos adversos possíveis, estes medicamentos são muito bem aceitos. As complicações mais comuns são as gastrointestinais mas as que causam maior preocupação, pela alta morbidade, são as oculares. As lesões oculares mais comuns são a retinopatia e ceratopatia. Esta última é dose-dependente, reversível, refletindo a excreção da droga pela lágrima⁽⁵⁾. A retinopatia causa defeito de visão central, é irreversível e parece estar relacionada não só com a dose mas, também, com o tempo de

uso do medicamento^(2,3). Alterações de função renal e hepática parecem predispor ao aparecimento da retinopatia⁽²⁾.

Para que a retinopatia seja evitada, o Colégio Real de Oftalmologia recomenda o uso da hidroxicloroquina e de que um *screening* com oftalmologista seja feito anualmente^(9,10). Em nosso serviço, uma vez que a cloroquina é usada mais frequentemente que a hidroxicloroquina (por razões sócio-econômicas) esta triagem é feita com maior frequência: a cada 6- 8 meses. A avaliação oftalmológica é feita com exame de fundo de olho, análise do campo visual e estudos com angiofluoresceína.

Um estudo americano feito com 1.556 pacientes de 11 centros médicos, usando hidroxicloroquina, identificou um risco de 1,7% de possibilidade de retinopatia. O risco em pacientes usando doses abaixo de 6,5 mg/kg/dia desta droga foi de zero⁽¹⁰⁾.

No presente estudo encontramos uma baixa prevalência tanto da maculopatia como da ceratopatia. Encontramos, também, uma associação entre o aparecimento da maculopatia e ceratopatia com idade dos pacientes, mostrando que os indivíduos idosos são mais susceptíveis a estes efeitos colaterais e, portanto, devem ser acompanhados com maior cuidado. Uma outra explicação para este fato é o de que a maculopatia pela cloroquina seja confundida com alterações próprias da idade. Observou-se, também um aumento da maculopatia associado ao uso prolongado do medicamento, aspecto este já ressaltado pela literatura.

Com os devidos cuidados, pode-se considerar que antimaláricos são drogas seguras. Graças à descoberta de suas novas potencialidades terapêuticas e ao seu baixo custo, pode-se dizer que, como alguém já comentou, que estes medicamentos se parecem com bons vinhos. Quanto mais velhos, melhores⁽⁴⁾.

Burkiewicz CC, Skare TL, Krebs CNV, Cardoso CEP, Silva MBG, Lerner S, Borges CRO, Caron CR, Ramos Junior O, Perotta B. Antimalarial Ocular Side Effects. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):21-24.

ABSTRACT - Chloroquine and hydroxychloroquine are widely used drugs indicated for treatment of connective tissue diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and hand osteoarthritis. The most feared side effects of these medications are corneal deposits and maculopathy. Material and methods: We reviewed the charts of 167 patients with rheumatoid arthritis from rheumatology unit of Hospital Evangélico de Curitiba for ocular side effects of this medication. Results: There was maculopathy in 5 patients using chloroquine and in 4 of them, there was ceratopathy. This finding had a positive association with older age and prolonged use of this medication. Conclusions: Antimalarial ceratopathy and maculopathy occurred in a small proportion of chloroquine users (2,4 and 3% respectively). These side effects weren't found in hydroxychloroquine patients.

KEYWORDS - Antimalarial, Maculopathy, Ceratopathy.

REFERÊNCIAS

1. D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus. *Lupus* 2001;10:248-51.
 2. Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004;13:119-24.
 3. Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:1726-31.
 4. Wallace DJ. Antimalarials - the real advance in lupus. *Lupus* 2001;385-7.
 5. Skare TL. Outros medicamentos usados em reumatologia. In Skare TL (ed). *Reumatologia : princípios e prática*. Ed Guanabara Koogen 1999, Rio de Janeiro, 69-76.
 6. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1527-31.
 7. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallet D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26: 325-30.
 8. Quattraro A, Consoli G, Magno M. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment refractory noninsulin dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990; 112: 678-1.
 9. Fielder A, Craham E, Jones S, Silman A, Tullo A. The royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye* 1998; 907-9.
 10. Munz SJ, Paschal J, Cohen Hb, Pince KL, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1482-6.
-